

*На правах рукописи*

**Резова Надежда Викторовна**

**ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ УРОВНЯ МЕЛАТОНИНА У  
БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

14.01.04 – внутренние болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Воронеж -2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России)

**Научный руководитель: Будневский Андрей Валериевич**

доктор медицинских наук, профессор, заслуженный изобретатель РФ

**Официальные оппоненты:**

**Колбасников Сергей Васильевич**, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины.

**Михин Вадим Петрович**, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой внутренних болезней №2.

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится 8 июня 2021 года в 15.30 на заседании диссертационного совета Д.208.009.02 при ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России по адресу 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России и на сайте <http://vrngmu.ru/>

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета



А. А. Звягин

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** В течение нескольких десятков лет артериальная гипертензия (АГ) остается актуальной проблемой в современной медицине. В первую очередь это связано с тем, что АГ – это широко распространенное заболевание, приводящее к стойкой утрате работоспособности и социально-экономическим потерям [Михин В.П. и соавт., 2017; Vanegas J.R. и соавт., 2018]. АГ является основным фактором риска возникновения сердечно-сосудистых катастроф (острого инфаркта миокарда, инсульта), приводящих к ранней инвалидизации населения и определяющих высокую смертность в мире. Согласно клиническим рекомендациям Российского кардиологического общества распространенность АГ составляет 43,4% [Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией (ЕОК/ЕОАГ), 2018]. А несмотря на доступность и простоту лечения АГ, эффективного контроля артериального давления (АД) достигают лишь 30,9% женщин и 14,4% мужчин [Чазова И.Е. и соавт., 2015].

Одной из актуальных проблем у пациентов с АГ являются нарушения сна. По данным ряда исследований в общей популяции распространенность инсомнии составляет от 5,7 до 30,0%, что зависит от метода диагностики [Ляшенко Е.А. и соавт., 2017]. Около 30,0% людей в возрасте 55 лет и старше страдают от бессонницы [Burman D., 2017].

Результаты клинических исследований демонстрируют, что возникновение и течение заболеваний сердечно-сосудистой системы напрямую связаны с нарушениями сна. До 20,0% случаев инфаркта миокарда и 15,0% случаев внезапной коронарной смерти приходится на период ночного сна, при этом инфаркт миокарда, развившийся в ночное время, имеет более тяжелое течение и негативный прогноз [Гафаров В.В. и соавт., 2014; Meng L. и соавт., 2013].

Неконтролируемый уровень АД, повышение уровня АД в вечерние и ночные часы вызывают инсомнию. Эмоциональное перенапряжение также сказывается на цифрах АД в сторону их повышения, что также может приводить к нарушениям сна и бессоннице [Jarrin D.C. и соавт., 2018].

По данным С. J. Bathgate и соавт. (2018) существует прямая связь между повышенными цифрами АД и/или АГ и коротким по продолжительности и плохим качеством сна. Авторы предложили рассматривать инсомнию как один из факторов риска развития АГ.

Сон – это главный модулятор кардиоваскулярной системы, как в норме, так и при патологии [Чечик Н. и соавт., 2017]. Нарушения сна приводят к снижению памяти и внимания, уменьшению работоспособности, способствуют возникновению частых головных болей и раздражительности. Кроме того, тревога, длительный стресс и соматические заболевания являются пусковыми механизмами для формирования расстройств сна [Bollu P.C. и соавт., 2014]. Редкая обращаемость и, на первый взгляд, простота данной проблемы, приводит к тому, что лечение по поводу расстройств сна получает лишь незначительная доля пациентов – не более 25,0% [Чечик Н. и соавт., 2017].

В норме АД во время сна гораздо ниже по сравнению с периодом бодрствования. Циркадианные колебания АД скорее всего связаны с регулирующим влиянием гормона шишковидной железы – мелатонина [Губин Д.Г., 2013; Vubenik G.A и соавт., 2015]. Снижение выработки мелатонина приводит к отсутствию адекватного снижения АД и положительного эффекта от гипотензивных препаратов во время сна у пациентов с АГ [Huang L. и соавт., 2013]. Кроме того, гормон шишковидной железы может играть роль адаптогена у больных с повышенной метеорологической и геомагнитной зависимостью [Арушанян Э.Б. и соавт., 2012; Huang L. и соавт., 2013].

Сочетание стандартной терапии АГ с добавлением мелатонина приводит к улучшению качества сна, уменьшению взаимосвязи между погодными факторами, интенсивностью геомагнитной активности и величиной АД, что повышает гипотензивный эффект стандартной терапии и способствует нормализации суточных цифр АД [Полуэктов М.Г., 2012; Иванов А.П. и соавт., 2015].

### **Степень разработанности темы**

При АГ имеется ряд исследований, касающихся роли мелатонина в патогенезе АГ, влиянии гормона на клиническое течение заболевания, контроль АД [Пальман А.Д. и соавт., 2014; Недогода С.В. и соавт., 2017; Губин Д.Г. и соавт., 2018; Grossman E. и соавт., 2011; Ahsanova E. и соавт., 2020], но исследований, в которых проводилась комплексная оценка клинических параметров АГ, хронотипов, качества сна, уровня тревожности и депрессии, качества жизни (КЖ) больных в зависимости от уровня мелатонина и его участия в контроле АД, практически не проводилось.

Таким образом, актуальность темы диссертационного исследования заключается в целесообразности проведения оценки клинического течения АГ у больных с инсомнией с уточнением патогенетических механизмов влияния выраженности нарушений сна, уровня мелатонина в моче на клиническое течение АГ и качество жизни пациентов.

### **Цель исследования**

Цель исследования – прогнозирование течения заболевания для повышения эффективности лечебно-профилактических мероприятий у пациентов с АГ и инсомнией на основании анализа качества сна, клинико-инструментальных, лабораторных показателей и уровня мелатонина сульфата в моче.

### **Задачи исследования**

1. Изучить у больных с АГ и инсомнией особенности клинического течения заболевания, уровень тревожности и депрессии в зависимости от уровня мелатонина сульфата в моче.
2. Создать и апробировать прогностические модели оценки уровня систолического АД и диастолического АД у больных АГ с инсомнией.
3. Проанализировать динамику клинического течения АГ, показателей инструментального обследования, уровня мелатонина сульфата в моче, качества сна у больных с АГ и инсомнией в течение 1 года наблюдения.
4. Провести оценку качества жизни пациентов с АГ в зависимости от

выраженности инсомнии и уровня мелатонина сульфата в моче в течение 1 года наблюдения.

### **Научная новизна исследования**

1. Изучено течение АГ, клинико-инструментальные показатели, индивидуальные биоритмологические типы (хронотипы), качество сна, уровни тревожности и депрессии, КЖ больных АГ в зависимости от уровня мелатонина сульфата в моче.
2. Установлены основные взаимосвязи между хронотипами, качеством сна, уровнем мелатонина сульфата в моче, течением АГ, уровнем АД, уровнем тревожности и депрессии, КЖ больных АГ с инсомнией.
3. Созданы и апробированы прогностические модели уровня систолического АД и диастолического АД у больных АГ в зависимости от уровня мелатонина сульфата в моче, индекса массы тела, уровня депрессии, выраженности инсомнии.
4. Установлено, что высокая частота обращаемости за медицинской помощью, выраженные симптомы заболевания, достоверная тенденция к росту уровней среднесуточного АД за счет роста среднего АД в ночные часы с сохранением преобладающих типов «нон-диппер» и «найт-пикер» по данным СМАД, сохраняющиеся высокие уровни тревожности, депрессии и низкое КЖ в течение 1 года наблюдения были связаны со снижением уровня мелатонина сульфата в моче и низким качеством сна.

### **Теоретическая и практическая значимость**

В ходе исследования были уточнены особенности клинического течения АГ у пациентов с инсомнией, заключающиеся в изменении суточного профиля систолического и диастолического АД с преобладанием «найт-пикеров» и «нон-дипперов». У больных с АГ был выявлен низкий уровень мелатонина сульфата в моче, коррелирующий с выраженностью инсомнии, что выразилось в плохом качестве сна с жалобами на усталость при пробуждении, трудность засыпания, поверхностный сон, невозможность заснуть более 30 минут.

Показана клиническая значимость математических моделей САД и ДАД в зависимости от уровня мелатонина сульфата в моче, индекса массы тела, уровня депрессии, степени выраженности инсомнии, использование которых в терапевтической практике позволит индивидуализировать терапию АГ у больных с нарушениями сна.

### **Методология и методы исследования**

Методологической основой исследования явились труды отечественных и зарубежных авторов в области изучения патогенетической взаимосвязи АГ и нарушений сна. Для решения поставленных задач был разработан дизайн исследования с применением соответствующих методик (клинических, лабораторных, инструментальных, статистических). Объект исследования – больные АГ с инсомнией.

После получения письменного информированного добровольного согласия на обследование в исследование было включено 178 больных с диагнозом АГ, наблюдавшиеся и получавшие лечение в БУЗ ВО

«Воронежская городская клиническая поликлиника №4» и БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая поликлиника №7» в период с 2016 по 2020 год. Все стадии исследования соответствовали законодательству Российской Федерации, международным этическим нормам, одобрены этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации. У всех пациентов получено письменное информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

### **Личный вклад**

Личный вклад автора состоит в определении цели и программы научного исследования, проведение анализа отечественных и зарубежных источников литературы по изучаемой проблеме, наборе и рандомизации больных, сборе жалоб и анамнеза, оценке и анализе полученных данных при физикальном, лабораторном, инструментальном исследовании, заполнении тестов, анкет, регистрационных карт, активное наблюдение за больными в течение года, оценке и анализе полученных данных, обработке полученных данных с помощью математических и статистических методов, формулировании выводов и практических рекомендаций.

### **Достоверность и обоснованность результатов**

Подтверждается достаточным первичным материалом, его высококачественным и количественным анализом, последовательностью процедур исследования с помощью современных методов статистической обработки полученных данных.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Больные АГ и инсомнией характеризуются изменением суточного профиля САД и ДАД с преобладанием «найт-пикеров» и «нон-дипперов», преимущественно индифферентным хронотипом или вечерними хронотипами: умеренным вечерним и определенно вечерним типом.
2. У больных АГ с инсомнией низкий уровень мелатонина сульфата в моче коррелирует с неблагоприятным течением заболевания в виде частых визитов к специалисту, вызовов СМП, госпитализаций, а также высокой степенью АГ, высокими уровнями САД, ДАД, избыточной массой тела, низким качеством сна, вечерними хронотипами, высокими уровнями тревожности и депрессии.
3. Математические модели уровня САД и ДАД в зависимости от уровня мелатонина сульфата в моче, индекса массы тела, уровня депрессии, степени выраженности инсомнии позволяют достоверно прогнозировать уровень АД у больных с АГ и инсомнией.
4. Снижение уровня мелатонина сульфата в моче и сохраняющееся низкое качество сна в течение 1 года наблюдения у больных с АГ коррелирует с достоверно более высокой частотой обращаемости за медицинской помощью, выраженными симптомами заболевания, при этом отмечается достоверная тенденция к росту уровней среднесуточного АД за счет роста среднего АД в ночные часы с сохранением преобладающих типов «нон-диппер» и «найт-

пикер» по данным СМАД, высокими уровнями тревожности, депрессии и низким КЖ.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследования внедрены в лечебно-диагностический процесс поликлиники № 9 БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая больница № 11», БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1» и в учебный процесс на кафедрах факультетской терапии и терапевтических дисциплин ИДПО ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России.

### **Апробация работы**

Основные положения, материалы, результаты исследования были представлены на расширенных кафедральных совещаниях кафедры факультетской терапии и кафедры терапевтических дисциплин ИДПО ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, V конгрессе врачей первичного звена здравоохранения юга России и XI конференции врачей общей практики (семейных врачей) юга России (Ростов-на-Дону, 2016г.), 12-ой Евразийской научной конференции «Биологический фактор и микробиологическая диагностика при формировании здорового образа жизни» (Донозология – 2016) (Санкт-Петербург, 2016г.), научно-практической конференции с международным участием «Гуманитарные и этические аспекты медицины» (Воронеж, 2017г.), I межвузовской научно-практической конференции по результатам научно-исследовательской работы, выполненной в рамках практической подготовки ординаторов: «Молодежь, наука, медицина» (Воронеж, 2018г.), Международном медицинском форуме «Вузовская наука. Инновации» (Москва, 2019г.).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, из них 7 – в изданиях, рекомендованных ВАК РФ (в том числе – 2 статьи, индексируемые аналитической базой данных Scopus), 2 статьи – в журналах Web of Science (Core Collection).

### **Объем и структура диссертационной работы**

Полный объем диссертационной работы составляет 150 страниц машинописного текста, в том числе 66 рисунков и 31 таблица. Работа содержит введение, обзор литературы, главы – материалы и методы исследования, результаты исследования и их обсуждения, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список литературы. Литература содержит 138 наименований, в т.ч. 68 отечественных и 70 зарубежных.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Общая характеристика больных**

В исследование было включено 178 пациентов с диагнозом АГ [80 (44,9%) женщин; 98 (55,1%) мужчин] в возрасте от 50 до 70 лет ( $61,3 \pm 2,92$  лет – средний возраст). Диагноз АГ, определение степени заболевания, стратификация по риску развития сердечно-сосудистых осложнений были установлены на основании жалоб, анамнеза, клинико-инструментальных

данных в соответствии с рекомендациями по лечению больных с артериальной гипертензией [Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Клинические рекомендации МЗ РФ, 2013]. В исследование не включали пациентов моложе 50 и старше 70 лет с установленным диагнозом вторичная АГ, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения и инфаркт миокарда, страдающие сахарным диабетом, с хронической сердечной недостаточностью II Б стадией и более, трепетанием / фибрилляцией предсердий, нарушением атриовентрикулярной проводимости II степени Мобиц 2 и выше, с хронической болезнью почек III А стадией и выше, печеночной недостаточностью, онкозаболеваниями, психическими заболеваниями.

Антигипертензивная терапия подбиралась индивидуально и определялась уровнем АД, уровнем сердечно-сосудистого риска, наличием поражения органов-мишеней или сердечно-сосудистых заболеваний. Согласно клиническим рекомендациям пациенты получали двойную комбинацию низких доз антигипертензивных препаратов – ингибитор АПФ (ИАПФ) или блокатор рецепторов ангиотензина-II (БРА) + дигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов (БКК). При не достижении целевого АД использовались более высокие дозировки в двойной комбинации или назначалась тройная комбинация антигипертензивных препаратов – добавление тиазидного или тиазидоподобного диуретика.

На этапе включения в исследование, в ходе его проведения заполнялась индивидуальная регистрационная карта больного, включающая подписанное информированное добровольное согласие, паспортные данные, анамнез жизни, даты визитов, результаты тестирования, анкетирования, предъявляемые жалобы, даты обследования с результатами объективного осмотра, инструментальных и лабораторных методов исследования.

**На 1-ом этапе**, опираясь на клинические рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией [Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Клинические рекомендации МЗ РФ, 2013], был выставлен впервые или подтвержден диагноз АГ, определена степень и стратификационный риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

Так, 1 степень АГ, т.е. САД 140-159 и/или ДАД 90-99 мм рт. ст., была определена у 10-и больных (5,6%); 2 степень АГ, т.е. САД 160-179 и/или ДАД 100-109 мм рт. ст. – у 88-и больных (49,5%); 3 степень АГ, т.е. САД  $\geq$ 180 и/или ДАД  $\geq$ 110 мм рт. ст. – у 80-и больных (44,9%).

По выявленному риску ССО больные распределились следующим образом: риск ССО 2 определен у 10-и больных (5,6%), риск ССО 3 – у 75-и больных (42,1%), риск ССО 4 – у 93-х больных (52,3%). Впервые выявленная АГ была у 20-и больных (11,2%), длительностью от 1-ого до 4-х лет – у 30-и больных (16,8%), длительностью от 5-ти до 10-ти лет – у 72-х больных (40,5%), длительностью более 11-ти лет – у 56-и больных (31,5%). Соблюдали режим приема антигипертензивных препаратов 108 больных АГ (60,7%), нерегулярно принимали препараты 70 больных (39,3%). С целью оценки течения АГ у исследуемых больных рассматривались такие показатели как «частота визитов к врачу за прошедший год» (визиты к ВОП (СМ) и/или



участковому терапевту и/или кардиологу), «количество вызовов СМП за прошедший год», «количество госпитализаций за прошедший год». Обращения за медицинской помощью (визиты, вызовы СМП, госпитализации) были связаны с неконтролируемым течением АГ, необходимостью подбора, коррекции терапии АГ, неосложненным или осложненным гипертоническим кризом. Помимо этого, оценивались результаты субъективной оценки клинических симптомов АГ по ВАШ, данные ЭХО-КГ, СМАД, данные биохимического анализа крови, оценивался уровень мелатонина сульфата в моче. Определялись хронотипы, проводилась оценка качества сна и качества жизни, уровня тревожности и депрессии у больных с АГ.

#### **Методы обследования больных и их обоснование**

Общий анализ крови – исследование выполняли с использованием автоанализатора. Забор крови осуществляли из безымянного пальца натошак в утренние часы. Биохимический анализ крови – исследование выполняли с использованием автоанализатора. Забор крови осуществляли из вены, общий объем составляет 5-10 мл. Общий анализ мочи – оценка физических свойств мочи проводилась органолептическим методом. Микроскопия осадка мочи проводилась с помощью автоанализатора. ЭХО-КГ – оценивали конечный систолический объем левого желудочка (ЛЖ), мл, конечный диастолический объем ЛЖ, мл, конечный систолический размер ЛЖ, см, конечный диастолический размер ЛЖ, см, толщину задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ), см, толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП), см, левое предсердие, см, аорту, см, устье легочной артерии, см, фракцию выброса (ФВ). Суточное мониторирование АД (СМАД) – метод диагностики, заключающийся в фиксации значений АД в течение суток (24 часа). Данный метод позволяет точно выявить колебания АД, определить гипертонию или гипотонию.

Определение уровня мелатонина сульфата в утренней порции мочи – исследование выполняли с помощью «сэндвич»-варианта твердофазного иммуноферментного анализа с использованием реактивов (BUNLMANN Laboratories AG, Швейцария).

Определение хронотипа – определение индивидуального биоритмологического типа (хронотипа) проводилось по методике Хорна-Остберга (тест Хорна-Остберга) в модификации С.И. Степановой [Horne J.A., Östberg O.A., 1976; Степанова С.И., 1986].

Диагностика инсомнии и оценка качества сна – инсомнию диагностировали на основании критериев Международной классификации расстройств сна 3-й версии, основанных на 3-х основных свойствах инсомнии [American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 3rd edn. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014]. Для диагностики синдрома инсомнии требуется наличие всех критериев. Для субъективной оценки качества сна использовался Питтсбургский опросник (PSQI – The Pittsburgh Sleep Quality Index).

Оценка уровня тревожности – для оценки реактивной и личностной тревожности (Тр и Тл) использовалась шкала тревоги Спилбергера-Ханина (STAI – State-Trait Anxiety Inventory) [Ханин Ю.Л., 1976].

Оценка уровня депрессии – для оценки уровня депрессии использовалась шкала депрессии Цунга. Опросник используется в дифференциальной диагностике депрессий и состояний, близких к депрессии, в качестве скрининговой методики [Hedlund J.L. и соавт., 1979].

Оценка качества жизни – для оценки КЖ использовался валидизированный неспецифический общий краткий опросник оценки статуса здоровья – Short Form Medical Outcomes Study 36 (SF-36) [Ware J.E., 1994].

Физикальное, лабораторное, инструментальное обследование и оценочные тесты пациентов с АГ проводились на этапе включения в исследование и через 1 год наблюдения.

### **Математическая обработка**

Математическая и статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ STATGRAPHICS 5.1 Plus for Windows. Нормальность распределения данных оценивалась с применением критериев Kolmogorov-Smirnov (при величине выборки более 50), или Shapiro-Wilk (при величине выборки менее 50). Количественные данные при нормальном распределении представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – выборочное среднее,  $m$  – стандартная ошибка средней. Качественные переменные сравнивали с помощью критерия  $\chi^2$  или точного метода Fisher. Сравнение несвязанных выборок по количественным показателям в случае нормального распределения проводилось с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), для связанных – с помощью однофакторного дисперсионного анализа с повторными измерениями. При несоответствии выборок критериям нормального распределения сравнение двух выборок по количественным показателям проводилось с применением рангового критерия Wilcoxon (для связанных выборок) и U-теста Mann-Whitney (для несвязанных выборок), для сравнения нескольких несвязанных групп использовали тест Kruskal-Wallis, нескольких связанных групп – ранговый критерий Friedman. Для анализа связей между изучаемыми признаками применяли параметрический критерий Pearson и непараметрический – Spearman.

Для выявления степени статистической связи и зависимостей между оцениваемыми показателями проводили корреляционный анализ. Различия считались статистически достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

### **Анализ взаимосвязей клинического течения артериальной гипертензии, качества сна и уровня мелатонина сульфата у обследуемых больных**

Мы проанализировали взаимосвязи показателей клинического течения АГ (количество визитов к специалисту, количество вызовов СМП, количество госпитализаций, степень АГ, типы по данным СМАД), а также качества сна и уровня мелатонина сульфата в моче.

У больных количество визитов к специалисту различалось в зависимости от индивидуальных биоритмологических типов (хронотипов): чаще обращались к специалисту больные АГ индифферентных хронотипов и

вечерних типов (2 и/или 3 раза и до 4-х раз в год) по сравнению с утренними хронотипами (1 и/или 2-3 раза в год) ( $\chi^2=61,95$ ;  $p=0,0000$ ) (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика больных с АГ в зависимости от хронотипов и количества визитов к специалисту

Хронотипы	Количество визитов		1 раз в год, n=16		2 раз в год, n=84		3 раз в год, n=70		4 раз в год, n=8		Всего, n=178	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Определенно утренний, n=14	5	2,8	9	5,1	0	0,0	0	0,0	14	7,9		
Умеренный утренний, n=17	6	3,4	1	0,6	10	5,6	0	0,0	17	9,5		
Индифферентный, n=100	4	2,2	55	30,9	40	22,5	1	0,6	100	56,2		
Умеренный вечерний, n=22	1	0,6	10	5,6	8	4,5	3	1,7	22	12,4		
Определенно вечерний, n=25	0	0,0	9	5,1	12	6,7	4	2,3	25	14,0		
Всего, n=178	16	9,0	84	47,2	70	39,3	8	4,5	178	100		

Таблица 2

Характеристика больных с АГ в зависимости от хронотипов и количества вызовов СМП

Хронотипы	Количество СМП		не было n=76		1 раз в год, n=58		2 раз в год, n=26		3 раз в год, n=12		5 раз в год, n=6		Всего, n=178	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Определенно утренний, n=14	11	6,2	2	1,1	1	0,6	0	0,0	0	0,0	14	7,9		
Умеренный утренний, n=17	10	5,6	6	3,4	1	0,6	0	0,0	0	0,0	17	9,5		
Индифферентный, n=100	54	30,3	36	20,2	4	2,3	5	2,8	1	0,6	100	56,2		
Умеренный вечерний, n=22	1	0,6	12	6,7	4	2,3	3	1,7	2	1,1	22	12,4		
Определенно вечерний, n=25	0	0,0	2	1,1	16	9,0	4	2,3	3	1,7	25	14,0		
Всего, n=178	76	42,7	58	32,5	26	14,8	12	6,8	6	3,4	178	100		

У больных количество вызовов СМП различалось в зависимости от индивидуальных биоритмологических типов (хронотипов): чаще вызывали больные АГ вечерних типов – умеренного вечернего типа и определенно вечернего типа (2; 3 и/или 5 раз в год) по сравнению с утренними

хронотипами и индифферентным типом (не было вызовов и/или 1-2 раза в год) ( $\chi^2=104,86$ ;  $p=0,0000$ ) (табл. 2).

У больных количество госпитализаций не различалось в зависимости от индивидуальных биоритмологических типов (хронотипов): с равной частотой больных утренних, промежуточного и вечерних хронотипов госпитализировали в стационар ( $\chi^2=17,69$ ;  $p=0,3426$ ).

У больных степень АГ различалась в зависимости от индивидуальных биоритмологических типов (хронотипов): среди утренних хронотипов (определенно утренний, умеренный утренний тип) чаще диагностировалась АГ 1 и /или 2 степени; среди вечерних хронотипов (умеренный вечерний, определенно вечерний) – чаще АГ 3 степени; у индифферентного типа – 2 степень АГ ( $\chi^2=78,11$ ;  $p=0,0001$ ) (табл. 3).

Таблица 3

Характеристика больных с АГ в зависимости от хронотипов и степени АГ

Степень АГ \ Хронотипы	1 степень, n=15		2 степень, n=110		3 степень, n=53		Всего, n=178	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Определенно утренний, n=14	4	2,2	10	5,6	0	0,0	14	7,9
Умеренный утренний, n=17	8	4,5	9	5,1	0	0,0	17	9,5
Индифферентный, n=100	1	0,6	73	41,0	26	14,6	100	56,2
Умеренный вечерний, n=22	2	1,1	8	4,5	12	6,7	22	12,4
Определенно вечерний, n=25	0	0,0	10	5,6	15	8,4	25	14,0
Всего, n=178	15	8,4	110	61,8	53	29,8	178	100

Таблица 4

Характеристика больных с АГ в зависимости от хронотипов и типам по данным СМАД

Хронотипы \ Типы по данным СМАД	диппер, n=6		нон-диппер, n=80		найт-пикер, n=89		овер-диппер, n=3		Всего, n=178	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Определенно утренний, n=14	2	1,1	4	2,3	5	2,8	3	1,7	14	7,9
Умеренный утренний, n=17	3	1,7	6	3,4	8	4,5	0	0,0	17	9,5

Типы по данным СМАД	диппер, n=6		нон-диппер, n=80		найт-пикер, n=89		овер-диппер, n=3		Всего, n=178	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Индифферентный, n=100	1	0,6	46	25,8	53	29,8	0	0,0	100	56,2
Умеренный вечерний, n=22	0	0,0	12	6,7	10	5,6	0	0,0	22	12,4
Определенно вечерний, n=25	0	0,0	12	6,7	13	7,3	0	0,0	25	14,0
Всего, n=178	6	3,4	80	44,9	89	50,0	3	1,7	178	100

У больных типы по данным СМАД различались в зависимости от индивидуальных биоритмологических типов (хронотипов): типы «нон-диппер» и «найт-пикер» были характерны для вечерних хронотипов и индифферентного хронотипа ( $\chi^2=56,23$ ;  $p=0,0002$ ) (табл. 4).

У больных индекс качества сна различался в зависимости от индивидуальных биоритмологических типов (хронотипов):  $4,81 \pm 0,71$  баллов – у определенно утреннего типа,  $5,89 \pm 0,45$  баллов – у умеренного утреннего типа,  $7,03 \pm 0,81$  балла – у индифферентного типа,  $8,21 \pm 0,22$  балла – у умеренного вечернего типа,  $10,11 \pm 0,41$  баллов – у определенно вечернего типа ( $F=49,08$ ;  $p=0,0000$ ) (рис. 1).

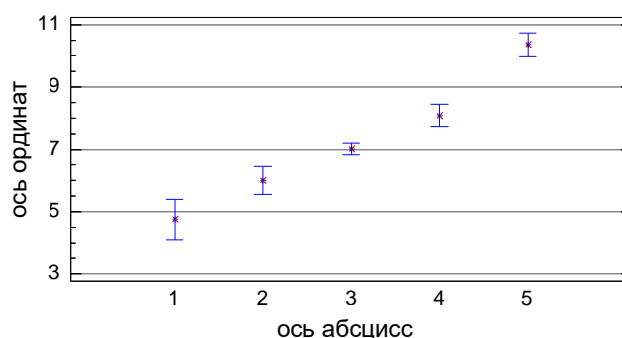


Рис. 1 Распределение больных в зависимости от индекса качества сна (ось ординат) и хронотипов (ось абсцисс: 1 – определенно утренний тип, 2 – умеренный утренний тип, 3 – индифферентный тип, 4 – умеренный вечерний тип, 5 – определенно вечерний тип)

У больных уровень мелатонина сульфата в моче различался в зависимости от индивидуальных биоритмологических типов (хронотипов): у определенно утреннего типа оцениваемый показатель составил  $29,18 \pm 1,04$  нг/мл, у умеренного утреннего типа –  $26,11 \pm 0,89$  нг/мл, у индифферентного

типа –  $22,13 \pm 1,02$  нг/мл, у умеренного вечернего типа –  $20,14 \pm 0,23$  нг/мл, у определенно вечернего типа –  $18,17 \pm 0,22$  нг/мл ( $F=8,72$ ;  $p=0,0000$ ) (рис. 2).

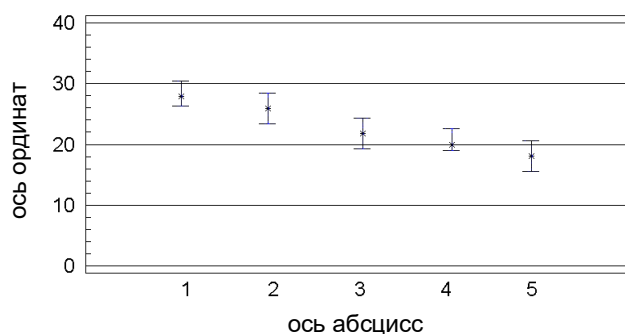


Рис. 2 Распределение больных в зависимости от уровня мелатонина сульфата в моче (ось ординат) и хронотипов (ось абсцисс: 1 – определенно утренний тип, 2 – умеренный утренний тип, 3 – индифферентный тип, 4 – умеренный вечерний тип, 5 – определенно вечерний тип)

Результаты проведенного анализа показали, больные с АГ индифферентным хронотипом и вечерних типов достоверно чаще обращались за медицинской помощью к специалисту и вызывали СМП, но по количеству госпитализаций различий среди индивидуальных биоритмологических типов (хронотипов) не было. По данным СМАД типы «нон-диппер» и «найт-пикер» чаще выявлялись у вечерних хронотипов и индифферентного типа. Качество сна у индифферентного хронотипа и вечерних хронотипов было хуже по сравнению с утренними хронотипами, о чем свидетельствует достоверно высокий индекс качества сна у индифферентного хронотипа и вечерних хронотипов по сравнению с утренними хронотипами.

У индифферентного хронотипа и вечерних хронотипов уровень мелатонина сульфата в моче был достоверно ниже по сравнению с утренними хронотипами. Наименьшее значение оцениваемого показателя было у определенно утреннего типа.

#### **Анализ взаимосвязей качества сна, клинического течения артериальной гипертензии, качества жизни, уровня тревожности и депрессии и уровня мелатонина сульфата в моче у обследуемых больных**

Проведенный анализ взаимосвязей нарушений сна и течения АГ показал, индекс качества сна статистически значимо связан с количеством визитов к врачу, вызовов СМП, госпитализации: чем чаще больные обращались за медицинской помощью, тем выраженнее у них были расстройства сна. Плохое качество сна также было достоверно связано со степенью АГ, риском ССО и длительностью АГ (табл.5).

## Корреляция показателей у больных АГ

Показатели	Индекс качества сна
Визиты	<b>0,268636749</b>
Вызовы СМП	<b>0,298473999</b>
Госпитализации	<b>0,328475562</b>
Степень АГ	<b>0,349415691</b>
Риск ССО	<b>0,287341525</b>
Длительность АГ	<b>0,316778355</b>

Уровень мелатонина сульфата в моче статистически значимо связан со степенью АГ: чем выше цифры САД и/или ДАД у больных, тем ниже уровень мелатонина сульфата. При этом уровень мелатонина сульфата в моче не был связан с количеством визитов к специалисту, вызовами СМП, госпитализациями, стратификационным риском ССО, приемом антигипертензивных препаратов, длительностью АГ. Следует отметить, что уровень мелатонина сульфата в моче коррелирует с индексом качества сна, хронотипами, уровнем Тр и Тл и уровнем депрессии (табл. 6).

Таблица 6

## Корреляция между уровнем мелатонина сульфата в моче и клиническими показателями больных АГ

Показатели	Уровень мелатонина сульфата в моче
Степень АГ	<b>-0,302258433</b>
САД	<b>-0,305125635</b>
ДАД	<b>-0,304202288</b>
ИМТ	<b>0,311247740</b>
Индекс качества сна	<b>-0,589759602</b>
Хронотипы	<b>-0,308763549</b>
Тр	<b>-0,313676388</b>
Тл	<b>-0,277919008</b>
Депрессия	<b>-0,283007396</b>

Уровень депрессии статистически значимо связан с количеством визитов к специалисту, частотой госпитализаций, степенью АГ, приемом антигипертензивных препаратов. Необходимо отметить отсутствие статистически значимой связи уровней Тл и депрессии у больных АГ с количеством вызовов СМП, уровней Тр и Тл с количеством госпитализации, уровня депрессии со стратификационным риском ССО и всех оцениваемых показателей (Тр, Тл, депрессия) с длительностью АГ (табл.7).

Таблица 7

## Корреляция показателей у больных АГ

Показатели	Тр	Тл	Депрессия
Визиты	<b>0,301810346</b>	<b>0,341271637</b>	<b>0,349178092</b>
Вызовы СМП	<b>0,319519433</b>	0,052950869	0,069769889
Госпитализации	0,065233354	0,099230861	<b>0,314783817</b>

Показатели	Тр	Тл	Депрессия
Степень АГ	<b>0,258593233</b>	<b>0,310328007</b>	<b>0,306590761</b>
Риск ССО	<b>0,292450386</b>	<b>0,276043321</b>	-0,093372872
Регулярность терапии	<b>-0,322467045</b>	<b>-0,273911378</b>	<b>-0,296438163</b>
Длительность АГ	0,024823071	0,039735385	0,029136425

Выявление степени статистической связи и зависимостей между КЖ больных (8 шкал опросника SF-36) и степенью выраженности нарушений сна (индекс качества сна), уровнем мелатонина сульфата в моче представлены в табл. 8.

Таблица 8

Корреляция между параметрами качества жизни и индексом качества сна, уровнем мелатонина сульфата в моче у больных АГ

Показатели	Индекс качества сна	Уровень мелатонина сульфата в моче
ФА	<b>-0,319438445</b>	<b>0,323196233</b>
РФ	<b>0,308271612</b>	-0,083147484
Б	-0,028324296	-0,093888705
ОЗ	<b>-0,278515698</b>	<b>0,252036746</b>
ЖС	<b>-0,334289092</b>	<b>0,333206665</b>
СА	<b>-0,305269128</b>	<b>0,318219426</b>
РЭ	0,043073657	<b>0,321586436</b>
ПЗ	<b>-0,333107171</b>	<b>0,345305371</b>

Таким образом, результаты корреляционного анализа показали, что большинство параметров КЖ, оцениваемых с помощью опросника SF-36 («физическая активность» (ФА), «общее здоровье» (ОЗ), «жизнеспособность» (ЖС), «социальная активность» (СА), «психическое здоровье» (ПЗ)), коррелируют с индексом качества сна и уровнем мелатонина сульфата в моче. Чем выше индекс качества сна и ниже уровень мелатонина сульфата в моче, свидетельствующие о низком качестве сна, тем ниже КЖ пациентов: сложнее выполнять различные физические нагрузки, чаще пациенты ощущают себя обессиленными, снижена социальная активность, что в совокупности отражается на эмоциональном фоне в виде сниженного настроения, повышенной тревожности и отсутствии положительных эмоций.

### Прогностические модели уровня систолического и диастолического артериального давления у больных с артериальной гипертензией с нарушениями сна

Для реализации индивидуального подхода к каждому больному, достоверному определению уровня АД и с целью повышения КЖ больных и улучшения прогноза заболевания разработаны прогностические модели оценки уровня САД и ДАД у больных АГ с нарушениями сна.



Используя аппарат многофакторного регрессионного анализа, мы определили факторы, влияющие на уровень САД и ДАД у больных с АГ с нарушениями сна.

В качестве прогнозируемой переменной выбрали уровень САД, используя количественные переменные – уровень мелатонина сульфата в моче (нг/мл), ИМТ (кг/м<sup>2</sup>), уровень депрессии (баллы), степень выраженности инсомнии (индекс качества сна) (баллы).

Регрессионная модель имеет вид:

$$\text{САД} = 79,1142 - 0,487361 \times \text{МЕЛАТОНИН СУЛЬФАТ В МОЧЕ} + 2,10585 \times \text{ИМТ} + 0,570448 \times \text{УРОВЕНЬ ДЕПРЕССИИ} - 1,52905 \times \text{ИНДЕКС КАЧЕСТВА СНА}$$

В качестве следующей прогнозируемой переменной выбрали уровень ДАД, используя количественные переменные – уровень мелатонина сульфата в моче (нг/мл), степень выраженности инсомнии (индекс качества сна) (баллы).

Регрессионная модель имеет вид:

$$\text{ДАД} = 84,7495 - 0,585358 \times \text{МЕЛАТОНИН СУЛЬФАТ В МОЧЕ} + 1,84045 \times \text{ИНДЕКС КАЧЕСТВА СНА}$$

Полученное значение САД, ДАД указывает на уровень САД и ДАД у пациента и позволяет достоверно оценивать уровень АД и его контроль.

**Динамика клинико-лабораторных, инструментальных показателей, качества сна, качества жизни и показателей психологического статуса у больных с артериальной гипертензией в течение 1 года наблюдения**

Через 1 год наблюдения у больных с артериальной гипертензией мы оценивали показатели клинико-лабораторного и инструментального обследования, качества сна, качества жизни и показатели психологического статуса.

Уровень мелатонин сульфата в моче через 1 год наблюдения снизился на 2,57 нг/мл ( $p < 0,05$ ) (табл. 9).

Таблица 9

Уровень мелатонина сульфата у больных исходно и через 1 год наблюдения

Показатели, нг/мл	Больные с АГ, n=178	
	исходно	через 1 год
Мелатонин сульфат в моче	11,49±1,56	8,92±0,77*
	F=4,01; p=0,0368	

Примечание: \*- различия достоверны при уровне  $p < 0,05$

По данным СМАД через 1 год наблюдения среднесуточные значения САД выросли на 8 мм рт. ст. и среднесуточные значения ДАД достоверно выросло на 6 мм рт. ст. за счет роста средних значений САД и ДАД в ночные часы ( $p < 0,05$ ). Средние значения АД днем не изменились ( $p > 0,05$ ) (табл. 10).

Значения АД по данным СМАД у больных исходно и через 1 год

АД, мм рт. ст.	Больные с АГ, n=178	
	исходно	через 1 год
Среднесуточное САД	153±1,22	161±1,17*
	F=72,34; p=0,0001	
Среднесуточное ДАД	83±1,22	89±1,40*
	F=66,21; p=0,0000	
САД днем	160±1,24	162±1,13
	F=3,67; p=0,5123	
ДАД днем	92±2,17	93±1,43
	F=11,92; p=0,4591	
САД ночью	141±1,31	147±1,12*
	F=42,89; p=0,0011	
ДАД ночью	79±1,12	87±2,13*
	F=57,21; p=0,0000	

Примечание: \*- различия достоверны при уровне  $p < 0,05$

В зависимости от степени ночного снижения САД и ДАД изменений типов по данным СМАД получено не было, но необходимо подчеркнуть, что изменилось их соотношение.

Через 1 год наблюдения индивидуальные биоритмологические типы (хронотипы) обследуемых больных с АГ не изменились. Также, 14 больных (7,9%) относились к определенно утреннему типу; 17 больных (9,5%) относились к умеренному утреннему типу; 100 больных (56,2%) относились к индифферентному типу; 22 больных (12,4%) относились к умеренному вечернему типу и 25 больных (14,0%) относились к определенно вечернему типу.

Качество сна через 1 год наблюдения у обследуемых больных ухудшилось, о чем свидетельствует высокое значение индекса качества сна, определяемого с помощью Питтсбургского опросника, через 1 год наблюдения ( $p < 0,05$ ) (табл. 11).

Таблица 11

Индекс качества сна у больных исходно и через 1 год

Показатель	Больные с АГ, n=178	
	исходно	через 1 год
Индекс качества сна	8,61±0,31	10,14±0,11*
	F=97,92; p=0,0000	

Примечание: \*- различия достоверны при уровне  $p < 0,05$

Обследование с помощью шкалы тревоги Спилбергера-Ханина и шкалы депрессии Цунга показало, что средние значения уровней тревожности и депрессии через 1 год наблюдения не изменились, сохраняя высокие цифры ( $p>0,05$ ) (табл. 12).

Также через 1 год наблюдения большинство больных соответствовало лицам с высокими и умеренными значениями Тр, низкие значения не были определены ни у одного больного. У большинства больных сохранялась легкая депрессия (ситуативного генеза), истинная депрессия не была диагностирована ни у одного больного.

Необходимо подчеркнуть, что изменилось соотношение показателей шкалы тревоги Спилбергера-Ханина и шкалы депрессии Цунга.

Таблица 12

Показатели шкалы тревоги Спилбергера-Ханина и шкалы депрессии Цунга у больных исходно и через 1 год

Показатели, баллы	Больные с АГ, n=178	
	исходно	через 1 год
Тр	47,43±1,02	48,29±1,15
	F=1,56; p=0,7234	
Тл	46,88±0,73	47,11±1,27
	F=53,21; p=0,1232	
Депрессия	55,29±0,94	54,71±1,31
	F=6,15; p=0,6234	

С помощью опросника SF-36 выявили сохраняющееся низкое КЖ больных АГ, как по его физическому, так и психическому компонентам (рис. 3). Отрицательную динамику имели показатели психологического компонента КЖ: «ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием» (РЭ) и «психическое здоровье» (ПЗ): на 6,78 и 9,65 баллов соответственно ( $F=45,21$ ;  $p=0,0003$ ), ( $F=89,43$ ;  $p=0,0000$ ), что говорит о сохраняющемся негативном влиянии нарушений сна на КЖ больных с АГ.

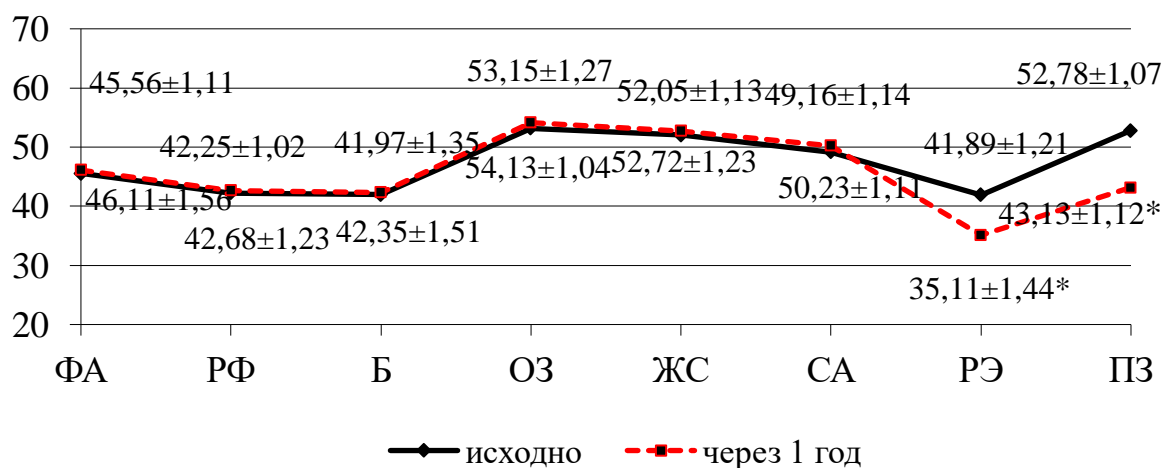


Рис. 3 КЖ больных с АГ по шкалам опросника SF-36, n=178 (\*-  $p<0,05$ )

Таким образом, результаты нашего исследования демонстрируют тесную связь между низким уровнем мелатонина сульфата в моче, выраженностью инсомнии и нарушениями психологического статуса, что негативно влияет на КЖ больных.

### **ВЫВОДЫ**

1. У больных с АГ и инсомнией выявляется более низкий уровень мелатонина сульфата в моче, чем у больных без нарушения сна, который коррелирует с неблагоприятным течением заболевания в виде частых визитов к врачу, вызовов СМП, госпитализаций, высокими значениями САД и ДАД, избыточной массой тела, низким качеством сна с преобладанием лиц с вечерними хронотипами, высокими уровнями тревожности и депрессии.
2. Разработаны прогностические модели оценки уровня АД у больных АГ с нарушениями сна, которые позволят реализовывать индивидуальный подход к каждому больному, достоверно определять уровни САД и ДАД в зависимости от уровня мелатонина сульфата в моче, индекса качества сна, уровня депрессии и индекса массы тела с целью улучшения прогноза заболевания.
3. У больных с АГ и инсомнией через 1 год наблюдения выявлены более высокие уровни тревожности, депрессии и более низкое КЖ с достоверным ухудшением психологического компонента, что свидетельствует о сохраняющемся негативном влиянии нарушений сна на КЖ больных с АГ.
4. В течение 1 года наблюдения у больных с АГ и инсомнией сохраняется высокая частота обращаемости за медицинской помощью, выраженные симптомы заболевания, достоверная тенденция к росту уровней среднесуточного АД за счет роста среднего АД в ночные часы с сохранением преобладающих типов «нон-диппер» и «найт-пикер» по данным СМАД, коррелирующие со снижением уровня мелатонина сульфата в моче, сохраняющимся низким качеством сна.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Низкий уровень мелатонина сульфата в моче у больных АГ с нарушениями сна может рассматриваться как фактор неблагоприятного течения АГ, коррелирующий с высокими уровнями САД и ДАД, высокими уровнями реактивной и личностной тревожности и депрессии, низкими показателями КЖ больных.

Больным АГ с инсомнией рационально определять уровень мелатонина сульфата в моче с целью своевременной коррекции лечебно-профилактических мероприятий.

Предложенные нами способы оценки уровня САД и ДАД у больных АГ с инсомнией могут быть использованы для контроля АД, эффективности проводимой терапии, приверженности назначенного лечения.

### **СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Будневский, А. В. Подходы к коррекции артериальной гипертензии у пожилых больных с психосоматическими и диссомническими расстройствами / А. В. Будневский, Н. В. Резова // Сборник статей V конгресса врачей

первичного звена здравоохранения Юга России, XI конференции врачей общей практики (семейных врачей) Юга России, 18-19 ноября 2016 г. / ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России ; под редакцией С. В. Шлык, Н. И. Волкова. – Ростов-на-Дону : Издательство РостГМУ, 2016. – С. 76-80.

**2. Будневский, А. В. Роль мелатонина в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний / А. В. Будневский, Е. С. Овсянников, Н. В. Резова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – Т. 15, № 5. – С. 97-101.**

**3. Дифференциальный подход к терапии артериальной гипертензии у пожилых больных с психосоматическими и диссомническими расстройствами / А. В. Будневский, Е. А. Кудашева, Н. В. Резова // Материалы 12-ой Евразийской научной конференции «Проблемы оценки и прогнозирования состояния индивидуального и популяционного здоровья при воздействии факторов риска», 15-16 декабря 2016 г. / Комитет по здравоохранению правительства Санкт-Петербурга ; под общей редакцией М. П. Захарченко. – Санкт-Петербург : Издательство Крисмас+, 2016. – С. 94-96.**

**4. Мелатонин и артериальная гипертония: возможная роль в комплексной терапии / А. В. Будневский, Е. С. Овсянников, Я. С. Шкатова, Н. В. Резова // Терапевтический архив. – 2017. – № 12. – С. 122-126.**

**5. Наумова, Ю. В. Влияние мелатонина на качество жизни больных с артериальной гипертензией / Ю. В. Наумова, Н. В. Резова, Е. С. Овсянников // Сборник Материалов I межвузовской научно-практической конференции по результатам научно-исследовательской работы, выполненной в рамках практической подготовки ординаторов «Молодежь, наука, медицина», 20 марта 2018 г. / ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России ; под редакцией И. Э. Есауленко. – Москва : Издательство «Перо». – 2018. – С. 111-114.**

**6. Мелатонин и артериальная гипертензия / А. В. Будневский, Е. С. Овсянников, А. В. Перцев, Н. В. Резова // Сборник научных трудов «Актуальные вопросы терапии». – Воронеж : Издательство ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, 2018. – С. 3-6.**

**7. Патогенетические аспекты артериальной гипертензии у больных с нарушением сна / Н. В. Резова, А. В. Будневский, А. Я. Кравченко, А. В. Перцев, А. А. Феськова // Практическая медицина. – 2019. – Т. 17, № 2. – С. 49-51.**

**8. The features of arterial hypertension clinical course in patients with sleep disorders: melatonin role / A. V. Budnevsky, N. V. Rezova, S. A. Kozhevnikova, E. S. Ovsyannikov // Indo American Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2019. – Vol. 6, № 5. – P. 10202-10208.**

**9. Влияние нарушения сна на течение артериальной гипертензии / А. В. Будневский, Е. С. Дробышева, Р. Е. Токмачев, Н. В. Резова // Лечащий врач. – 2019. – № 7. – С. 28.**

10. Будневский, А. В. Артериальная гипертензия у больных с нарушением сна / А. В. Будневский, Н. В. Резова // CardioСоматика. – 2019. – Т. 10, № 2. – С. 15.
11. Будневский, А. В. Способы коррекции артериальной гипертензии у больных с нарушением сна и повышенной тревожностью / А. В. Будневский, Н. В. Резова // CardioСоматика. – 2019. – Т. 10, № 2. – С. 15-16.
12. Prognostic role of melatonin in the assessment of the hypertension clinical course / A. V. Budnevsky, N. V. Rezova, S. A. Kozhevnikova, N. O. Mikhailov, E. S. Ovsyannikov // International Journal of Biomedicine. – 2020. – Vol. 10, № 3. – P. 231-234.
13. Будневский, А. В. Артериальная гипертензия и нарушения сна: от особенностей до взаимосвязей / А. В. Будневский, Н. В. Резова // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2020. – № 81. – С. 28-30.
14. Будневский, А. В. Прогностическая роль мелатонина в оценке клинического течения артериальной гипертензии / А. В. Будневский, Н. В. Резова, С. А. Кожевникова // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2020. – Т. 8, № 4. – С. 549-554.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия  
 АД – артериальное давление  
 АК – блокаторы кальциевых каналов  
 Б – интенсивность боли  
 ББ – бета-адреноблокаторы  
 БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина-II  
 ВАШ – визуальная аналоговая шкала  
 ВОП (СВ) – врач общей практики (семейный врач)  
 ДАД – диастолическое артериальное давление  
 ЖС – жизнеспособность  
 ИАПФ – ингибиторы АПФ  
 ИБС – ишемическая болезнь сердца  
 ИМТ – индекс масс тела  
 КЖ – качество жизни  
 ОЗ – общее восприятие здоровья  
 ОХС – общий холестерин  
 ПЗ – психическое здоровье  
 РФ – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием  
 РЭ – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием  
 СА – социальная активность  
 САД – систолическое артериальное давление  
 СМАД – суточное мониторирование артериального давления  
 СМП – скорая медицинская помощь  
 ССО – сердечно-сосудистые осложнения  
 ТГ – триглицериды

Тл – тревожность личностная

Тр – тревожность реактивная

ФА – физическая активность

ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности

ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЭХО-КГ – эхокардиография

SF-36 – Short Form Medical Outcomes Study 36 – неспецифический краткий опросник оценки статуса здоровья